

A.P

R E P U B L I Q U E F R A N C A I S E



PCT/FR 99/01760
09/764990

FR 99/1760

ESKU

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

REC'D 09 AUG 1999	
WIPO	PCT

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 27 JUL. 1999

**DOCUMENT DE
PRIORITE**
PRESENTE OU TRANSMIS
CONFORMEMENT A LA REGLE
17.1.a) OU b)

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIETE
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS Cédex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04
Télécopie : 01 42 93 59 30

THIS PAGE BLANK (USPTO)

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

Confirmation d'un dépôt par télécopie ☐

Cet imprimé est à remplir à l'encre noire en lettres capitales

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

Réservé à l'INPI

DATE DE REMISE DES PIÈCES **20. JUIL 1998**
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL
DÉPARTEMENT DE DÉPÔT **798 09230 -**
DATE DE DÉPÔT **20 JUIL 1998**

1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

CABINET LAVOIX
2 Place d'Estienne d'Orves
75441 PARIS CEDEX 09

n° du pouvoir permanent références du correspondant téléphone
BFF 98/0264 53-20-14-20

2 DEMANDE Nature du titre de propriété industrielle

☒ brevet d'invention ☐ demande divisionnaire

☐ certificat d'utilité ☐ transformation d'une demande de brevet européen

☐ demande initiale
☐ brevet d'invention

☐ certificat d'utilité n° date

Établissement du rapport de recherche

☐ différé ☒ immédiat

Le demandeur, personne physique, requiert le paiement échelonné de la redevance ☐ oui ☐ non

Titre de l'invention (200 caractères maximum)

Composition pharmaceutique destinée notamment à la prévention et au traitement des radiomucites et des chimiomucites.

3 DEMANDEUR (S) n° SIREN

code APE-NAF

Nom et prénoms (souligner le nom patronymique) ou dénomination

LABORATOIRE L. LAFON

Forme juridique

Nationalité (s) **Française**

Adresse (s) complète (s)

19, Avenue du Professeur Cadiot 94701 MAISONS ALFORT

Pays

FR

En cas d'insuffisance de place, poursuivre sur papier libre ☐

4 INVENTEUR (S) Les inventeurs sont les demandeurs

☐ oui ☒ non Si la réponse est non, fournir une désignation séparée

5 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES

☐ requise pour la 1ère fois ☐ requise antérieurement au dépôt ; joindre copie de la décision d'admission

6 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE

pays d'origine numéro date de dépôt nature de la demande

7 DIVISIONS

antérieures à la présente demande n°

date

n°

date

8 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE

(nom et qualité du signataire)

CABINET LAVOIX
M. JACOBSON n° 92.1119

SIGNATURE DU PRÉPOSÉ À LA RÉCEPTION

SIGNATURE APRÈS ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE À L'INPI



BREVET D'INVENTION, CERTIFICAT D'UTILITE

DÉSIGNATION DE L'INVENTEUR

(si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

DIVISION ADMINISTRATIVE DES BREVETS

26bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 Paris Cédex 08

Tél. : 01 53 04 53 04 - Télécopie : 01 42 93 59 83

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

98 09230

26 JAN 1999

TITRE DE L'INVENTION :

Composition pharmaceutique destinée notamment à la prévention et au traitement des radiomucites et des chimiomucites.

LE(S) SOUSSIGNÉ(S)

LABORATOIRE L. LAFON

19, Avenue du Professeur Cadiot 94701 MAISONS ALFORT FRANCE

DÉSIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) (indiquer nom, prénoms, adresse et souligner le nom patronymique) :

Jérôme BESSE
GALENIX DEVELOPPEMENT - EUROPARC
14, rue Gustave Hertz
33600 PESSAC FRANCE

Tham NGUYEN
c/o Laboratoire L. Lafon
19, Avenue du Professeur Cadiot
94701 MAISONS ALFORT FRANCE

Joëlle LEYDER
c/o Laboratoire L. Lafon
19, Avenue du Professeur Cadiot
94701 MAISONS ALFORT FRANCE

NOTA : A titre exceptionnel, le nom de l'inventeur peut être suivi de celui de la société à laquelle il appartient (société d'appartenance) lorsque celle-ci est différente de la société déposante ou titulaire.

Date et signature (s) du (des) demandeur (s) ou du mandataire

Paris, le 26 Janvier 1999

CABINET LAVOIX

M. MONCHENY n° 92.1179

R. OBOZENSKY n° 92.1186

La présent invention concerne une composition pharmaceutique destinée notamment à la prévention et au traitement des radiomucites et d s mucites induites par les polychimiothérapies anti-cancéreuses..

A partir des données collectées au cours de la période 1987-1992 parmi
 5 ses pays membres, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a calculé (pour l'année 1994) une estimation de l'incidence des cancers, selon le sexe, à l'échelle de la planète (World health Organization : World Health Statistics Annuals, 1987-1992 - Geneva, Switzerland, WHO) : chez l'homme, la localisation caractérisée par la plus grande incidence est la prostate (32 %) ;
 10 chez la femme, l'incidence la plus élevée est le cancer du sein (32 %). Chez l'homme, les cancers de la tête et du cou ainsi que de la cavité oro-pharyngée ont une incidence voisine de 6% et l'incidence des cancers colo-rectaux est d 12 %. Chez la femme, l'incidence des cancers "tête et cou, cavité oro-pharyngée" est de 5 % et celle des cancers colo-rectaux de 13 % tandis que
 15 l'incidence des cancers utérins est de 8 %. Ces chiffres parlent d'eux-mêmes et montrent d'emblée l'ampleur du problème posé par la prise en compte des effets secondaires des traitement anti-mitotiques mis en jeu, en particulier la radiothérapie et les polychimiothérapies anti-prolifératives.

Selon leurs localisations, la thérapie des cancers fait fréquemment app I
 20 à la radiothérapie à moyenne ou haute énergie soit comme traitement de première intention, soit comme thérapeutique adjuvante de la chirurgie et de la chimiothérapie. La radiothérapie est, en particulier, très utilisée pour le traitement de certaines localisations : tête et cou ; cerveau ; cavité oro-pharyngée ; oesophage et estomac ; gros intestin et rectum ; utérus. En 1994,
 25 l'incidence des nouveaux cas de cancers dans ces localisations a été estimée par le National Cancer Institute (NCI), pour la population des Etats-Unis :

- tête et cou ; cerveau :	17 500 nouveaux cas
- cavité oro-pharyngée :	29 600 nouveaux cas
- larynx :	12 500 nouveaux cas
30 - oesophage et estomac :	35 000 nouveaux cas
- colon et rectum :	150 000 nouveaux cas
- utérus :	46 000 nouveaux cas.

Grâce aux progrès de la scanno-tomographie, la détermination des champs d'irradiation, la cinétique d'irradiation ainsi que les débits des doses de rayonnements font l'objet d'améliorations régulières. C'est ainsi que pour les cancers tête et cou, on sait aujourd'hui que le délai entre l'exérèse chirurgicale et la radiothérapie ne doit pas excéder 6 semaines et que toute interruption de la radiothérapie - même en cas d'effets adverses sévères - est préjudiciable à son efficacité. Plus encore, on sait que certaines tumeurs nécessitent une accélération de la radiothérapie (intensification de dose) afin d'atteindre plus efficacement un plus grand nombre de cellules tumorales lorsque celles-ci sont en phase de multiplication : c'est la radiothérapie hyperfractionnée. Dans le même esprit, la recherche constante d'une potentialisation de l'effet thérapeutique a conduit à l'évaluation de la radiochimiothérapie alternée et à la protonthérapie qui permet une focalisation très fine de l'irradiation.

L'irradiation par radiothérapie d'un cancer de l'oesophage ou du larynx induit l'apparition d'une dysphagie douloureuse, source d'une gêne fonctionnelle intense (pouvant générer un amaigrissement important), par agression de la muqueuse par les radiations ionisantes. De même, l'irradiation des tumeurs ou des adénopathies abdominales induit des complications au niveau gastrique. Les nausées et les vomissements sont les manifestations les plus fréquentes. Cependant, peuvent apparaître des altérations épithéliales précoces et surtout des ulcérations douloureuses, souvent très sévères, pouvant persister après la fin du cycle de radiothérapie.

Néanmoins, ce sont les complications buccales de la radiothérapie cervico-faciale qui sont les plus typiques. L'initiation de ce traitement est marquée par une réaction muqueuse plus ou moins intense - la radiomucite oro-pharyngée - qui est l'équivalent, dans la cavité buccale, de l'érythème cutané.

Les conséquences les plus délétères des mucites oro-pharyngées sont la gêne fonctionnelle dont la perception peut être extrêmement variable d'un patient à l'autre, cette gêne n'étant pas reliée à l'intensité de la symptomatologie clinique. La radiomucite peut donc être très invalidante, en particulier lorsque l'érythème est suivi d'un oedème puis d'érosions de la muqueuse pouvant, en plus des algies intenses, gêner gravement l'alimentation.

En outre, l'irradiation des glandes salivaires, prises dans le volume-cible, entraîne une sécheresse de la bouche, souvent intense et durable, voire définitive. Outre l'inconfort de l'hyposialie ou de la xérostomie (privation de salive), qui peut être elle aussi extrêmement mal ressentie, des polycaries peuvent se développer rapidement. A ce stade, le risque majeur des lésions dentaires, au-delà de l'édentation, est de nécessiter l'extraction de la dent sur un os irradié avec constitution d'une ostéoradionécrose, essentiellement mandibulaire. Ainsi, les complications de la xérostomie post-radique sont les mycoses, les infections microbiennes répétées, les polycaries et les ostéoradionécroses et celles-ci sont fréquentes, en particulier, lors des radiothérapies des voies aérodigestives supérieures.

Parce que la mucite peut être aggravée par plusieurs co-facteurs (ex. : chimiothérapie associée [5-FU, cisplatine], tabagisme, alcoolisme, mauvaise hygiène bucco-dentaire, ...) les risques induits par l'apparition des radiomucites peuvent être d'une extrême gravité. Ils justifient donc la recherche de moyens de prévention efficace de la réaction muqueuse érythémateuse provoquée par les radiations ionisantes.

Les auteurs de la présente invention se sont intéressés à cette question parce que les moyens thérapeutiques actuels de prévention ou de traitement des radiomucites ne sont pas optimisés. En effet, ceux-ci font appel, pour l'essentiel, à l'administration simultanée d'antalgiques (ex. : aspirine), d'antifongiques (ex. : amphotéricine B, miconazole), d'un anesthésique de contact (ex. : xylocaïne) et de bains de bouche (à base de chlorhexidine ou d'hexamidine) systématiquement répétés.

C'est ainsi qu'est née l'idée de concevoir par exemple une composition liquide à température ambiante, mais capable d'adhérer à une muqueuse et contenant des substances à fort pouvoir anti-radicalaire, tout en n'interférant pas avec l'énergie émise par chaque dose de radiothérapie. Conçu pour prévenir l'apparition des mucites bucco-pharyngées consécutives à la radiothérapie des cancers "tête et cou", ce concept de préparation pharmaceutique spécifiquement adapté peut également être appliqué à d'autres mucites induites par la radiothérapie et/ou la chimiothérapie ou bien encore la radiochimiothérapie

combinée dans le traitement des cancers tels ceux du colon, du rectum et de l'anus ou lorsque ces thérapeutiques atteignent, de manière incidente, la muqueuse vaginale.

5 La présente invention a ainsi pour objet une composition pharmaceutique destinée notamment à la prévention et au traitement des radiomucites et des chimiomucites, comprenant une quantité efficace d'un composé à activité antiradicalaire en mélange avec un véhicule capable d'adhérer à une muqueuse.

Le composé à activité antiradicalaire peut être notamment choisi parmi:

- 10 - les flavonoïdes d'origine naturelle, par exemple un rutoside, la diosmine;
- les tocophérols ;
- les polyphénols et les extraits végétaux contenant des polyphénols tels que les oligomères procyanidoliques, les extraits de millepertuis, de Kallanchoe pinnata, de camomille, d'écorce de pin, de thé, de Centella asiatica, les extraits
- 15 de mélèze, de edelweiss,
- les vitamines: par exemple l'acide ascorbique, la vitamine A, un caroténoïde, l'acide alpha-lipoïque
- les fractions actives des huiles végétales telles que l'alpha-lupaline, l'hiérogaline,
- 20 - le butylhydroxyanisol, le butylhydroxytoluène

Le véhicule capable d'adhérer à une muqueuse est notamment une composition comprenant un composé bioadhésif, c'est-à-dire un composé adhésif aux tissus biologiques et compatible avec ces tissus.

Les composés bioadhésifs peuvent être choisis notamment parmi les

25 composés suivants :

- colloïdes et hydrocolloïdes:

i) substances polysaccharidiques et apparentées :

- galactomannanes et dérivés: gomme guar, gomme de caroube, gomme de tara,...
- 30 • amidon et dérivés
- gomme arabique, gomme adragante, gomme karaya, ...
- pectines et dérivés de la pectine,...

• alginates: acide alginique, alginate de sodium, alginate de sodium/calcium,...

- • carraghénanes et dérivés...

• cellulose et dérivés: carboxyméthylcellulose (CMC), carboxyméthylcellulose sodique, CMC calcique, hydroxyéthylcellulose, hydroxypropylcellulose, méthylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose,...

• dextrans de haut poids moléculaire

• xanthanes et dérivés,...

• acide hyaluronique et dérivés, chitine/chitosan et leurs dérivés...

10 ii) substances protéiques:

• gélatine et produits dérivés purifiés...

- polymères des acides acrylique, méthacrylique et dérivés : polyméthacrylate, polymère carboxyvinyle (carbopol, carbomer) carbophil, polyhydroxyéthyl méthacrylate

- dérivés polyvinyliques: polyvinylpyrrolidone, poly(vinylpyrrolidone et vinyl acétate), polyvinylacétatephtalate, alcool polyvinyle

- poloxamères: par exemple les poloxamers 188, 407, ... et poloxamines,

- polyéthylène glycols de haut poids moléculaire

20 - polyacrylamide et dérivés

- polymères de l'acide maléique, comme par exemple: copolymère d polyvinylether/acide maléique, sels de sodium/calcium du complexe copolymère de polyvinylether/acide maléique,

- polystyrène sulfonate de sodium.

25 - dérivés minéraux: silice et dérivés silicates, silicones,...

Pour certaines applications et notamment le traitement et la protection des muqueuses buccales, on préfère des composés bioadhésifs qui forment des gels thermoréversibles c'est-à-dire qui sont liquides à température ambiante et se gélifient au contact de la muqueuse.

30 Comme exemple de tels composés bioadhésifs on peut citer :

• i) les poloxamères et les poloxamines,

- ii) la silice et ses dérivés,
- iii) les composés de type divinylbenzène sorbitol (disorbène), soluble en milieu lipophile.

Les compositions peuvent se présenter sous forme liquide et dans ce cas
5 le véhicule contient également un liquide tel que l'eau.

Dans le cas de compositions liquides, on préfère des compositions en solution ou en dispersion dans de l'eau, et qui ont une viscosité de 5 à $2000 \cdot 10^{-3}$ Pa.s, en particulier pour des compositions destinées au traitement et à la protection des muqueuses buccales.

10 Les compositions aqueuses ont préférentiellement des pH compatibles avec les muqueuses (en général entre pH 7 et 8).

Le véhicule qui est capable d'adhérer à une muqueuse peut comprendre non seulement un composé bioadhésif tel qu'un polymère mais également un matériau finement divisé tel qu'une argile ou une silice colloïdale. On peut
15 également utiliser ces matériaux en mélange avec les polymères. Suivant la muqueuse à traiter et/ou à protéger, on peut utiliser des compositions sous différentes formes galéniques.

C'est ainsi que les compositions sous forme de gel thermoréversible peuvent être utilisées pour le traitement et la protection de la muqueuse buccale,
20 de la muqueuse gastrique, de la muqueuse intestinale, de la muqueuse rectale ou de la muqueuse vaginale.

Les compositions selon l'invention peuvent également se présenter sous forme solide et être mélangées avec un véhicule aqueux pour former un gel au contact de la muqueuse à protéger.

25 Pour la muqueuse gastrique et/ou la muqueuse intestinale, on peut ainsi avoir des formes solides telles qu'une poudre ou un granulé qui donne, par addition à un véhicule liquide, une composition liquide (exemple: poudre pour sirop, pour suspension ou solution buvable à préparation extemporanée).

Les compositions peuvent également se présenter sous forme de
30 granules, de comprimés nus, de comprimés enrobés. En particulier, des comprimés à revêtement gastrorésistant peuvent être utilisés pour le traitement et la protection de la muqueuse intestinal .

Pour le traitement et la protection des muqueuses rectale et vaginale, les compositions peuvent contenir un véhicule solide à température ambiante et liquide—à la température de la muqueuse : par exemple, il peut d'agir de suppositoires, ovules, capsules. Il peut s'agir également d'un liquide mis soit sous pression soit dispensé à l'aide d'un récipient déformable avec un agent moussant et donnant une mousse lors de l'application.

Les compositions selon l'invention peuvent contenir d'autres principes actifs associés aux composés à activité antiradicalaire et notamment ceux appartenant aux familles pharmaco-thérapeutiques suivantes :

- 10 - antalgiques et antispasmodiques (paracétamol, aspirine, codéine, morphine, atropine, phloroglucinol ...), anesthésiques (xylocaïne, lidocaïne) et analgésiques (chlohexidine, hexamidine)
- anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens (prednisolone, triamcinolone, ibuprofène ...)
- 15 - anti-ulcéreux (antihistaminiques H₂, prostaglandines et dérivés, inhibiteurs de la pompe à protons tels l'oméprazole, le pantoprazole, le lanzoprazole),
- anti-acides et pansements gastro-intestinaux (phosphate d'aluminium, hydroxyde d'aluminium et de magnésium, argiles (diosmectites, actapulgites ...))
- 20 - médicaments du reflux gastro-oesophagien et de la motricité digestive (alginate de sodium, bicarbonate de sodium, métoclopramide ...)
- antiémétiques (benzamides, antihistaminiques H₁ ...)
- antidiarrhéiques (lopéramide ...)
- antifongiques à visée digestive (amphotéricine B, nystatine, tioconazole, itraconazole, éconazole, butoconazole. ...)
- 25 - médicaments des troubles fonctionnels digestifs (ex : cisapride) et du transit intestinal
- anti-bactériens intestinaux (aminosides, nitroimidazoles, polymyxines ...) et anti-viraux (ex: acyclovir),
- 30 - produits reconnus pour leurs propriétés adoucissantes et/ou cicatrisantes tels: biotine, polyphénols, acide glycyrrhizinique, thymol,

eucalyptol, ..., et extraits de plantes riches en acide glycyrrhétinique, pantothénol, allantéine et dérivés,

= vitamines: du groupe B (B1, B6, B12), nicotinamide, biotine, acide pantothénique

5 - produits corrigeant l'hyposialie et régulant la sécrétion salivaire: pilocarpine, anétholtrithione,

- peptides et enzymes: élastine, collagène, glutathion, catalase, endonucléase.

10

Les exemples suivants illustrent la présente invention.

I - Compositions pour la muqueuse buccale

15

	Pourcentages			
Exemples	1	2	3	4
Rutoside hydrosoluble	2 à 10	2 à 10	2 à 10	2 à 10
Pilocarpine chlorhydrate	—	1 à 5	—	1 à 5
Poloxamère 407	14,0	5 à 20	5 à 20	5 à 20
HPMC	1 à 5	1 à 5	1 à 5	1 à 5
Arôme	0,1 - 0,5	0,1 à 0,5	0,1 - 0,5	0,1 à 0,5
Alpha tocophérol	—	—	0,01 à 0,05	0,01 à 0,05
Tampon pH 7,8 QSP	100	100	100	100

Ces compositions constituent des gels thermoréversibles : fluides à basse température (20° C), visqueux à la température (32 - 37° C) des cavités physiologiques..

II - Composition pour la muqueuse digestive

1 - Composition liquide gélifiable

5

	Pourcentages			
Exemples	5	6	7	8
Rutoside	2 à 10	1 à 5	0 à 5	0 à 5
Amphotericine B	—	1 à 2,5	—	—
Miconazole	—	—	1 à 5	—
Allantoïne	0 à 1	0 à 1	0 à 1	—
Biotine	0 à 0,050	0 à 0,050	0 à 0,050	0 à 0,050
Dexpanthenol	0 à 1	0 à 1	0 à 1	0 à 1
Millepertuis (extrait aqueux)	—	—	—	0 à 5
Kallanchoe (extrait aqueux)	—	—	—	0 à 5
Methocel E4M	1 à 3	1 à 3	1 à 3	1 à 3
Edulcorant/arôme	QS	QS	QS	QS
Conservateurs	QS	QS	QS	QS
Eau QSP	100	100	100	100

2 - Granulés à disperser dans l'eau

	(mg)			
Exemples	9	10	11	12
Diosmine	500	500	500	500
Extrait de Centella asiatica		20 à 50		
Carboxyméthylcellulose sodique	50	50	50	50
Gomme xanthane	250	250	250	250
Carbonate de calcium	1000	1000	500	
Aldioxa*			900	
Alcloxa**			100	
Poloxamère 188			100	
Hydroxyde d'aluminium				400
Hydroxyde de magnésium				400
Arôme	QS	QS	QS	QS
Xylitol	1000	1000	1000	1000

5

* allantoïmate de dihydroxyaluminium

** allantoïmate de chlorhydroxylaluminium

(pour un sachet à disperser dans 200 ml d'eau).

10

EXEMPLE 13 - Granulé à disperser dans de l'eau (préparation pour usage extemporané):

Composition en mg pour un sachet
à disperser dans 200 ml d'eau au moment de
l'emploi

5	OPC*	200-500
	Acide alpha lipoïque	0-20
	Polyvidone	200
	β -cyclodextrine	1000-3000
	Cellulose microcristalline	500
10	arôme/édulcorant	QS.

* oligomères procyanidoliques (extrait de pépin de raisin ou d'écorce de pin)

3 - Comprimés à désagréation immédiate

Exemple	14	15
OPC	300 mg	300 mg
Ranitidine		150 mg
Eudragit NE*	42 mg	65 mg
Talc	6 mg	9 mg
Ac-Di-Sol**	16 mg	20 mg
Carboxyméthylamidon	27 mg	34 mg
Aérosil 200	6 mg	8 mg
Phosphate dicalcique	200 mg	300 mg
Cellulose microcristalline	80 mg	100 mg
Stéarate de magnésium	3 mg	4 mg

15

* "Neutral méthacrylic acid ester" (copolymère d' aminoalkylméthacrylate)

** carboxyméthylcellulose sodique modifiée.

4 - Comprimés à libération prolongée

Exemple	16	17
Diosmine	400 mg	400 mg
Acide aliphoïque	20-50 mg	
Codéine phosphate	-	30 mg
Eudragit L 30D 55*	20 à 90 mg	20-90 mg
Polyvidone	30 mg	30 mg
Phosphate dicalcique	100 mg	100 mg
Ac-Di-Sol	10 mg	10 mg
Talc	6 mg	6 mg
Magnésium stéarate	3 mg	3 mg

*copolymères d'acide méthacrylique (gastro-résistant entérosoluble).

5

III - Composition pour muqueuse rectale**1. Gels**

Exemples	18 (en %)	19 (en %)
Rutosides	2 à 10	1 à 5
Dexpanthénol	---	1 à 5
Butylhydroxytoluène	---	1 à 10
Alpha tocophérol	---	0,01 à 0,05
Méthocel E 4M	1 à 3	1 à 3
Poloxamère 407	5 à 20	5 à 20
Eau purifiée QSP	100	100

2. Supp sitoires

Exemples	20	21
Rutosides	100 mg	10 à 100 mg
Butylhydroxytoluène	---	100 à 500 mg
Dexpanthénol	100 mg	---
Alpha tocophérol	5 mg	---
Méthocel E 4M	5 mg	5 mg
Glycérides hémisynthétiques solides		
QSP	3 g	3 g

3. Capsules rectales

Exemples	22	23
Rutosides	100 mg	10 à 100 mg
Butylhydroxytoluène	---	100 à 500 mg
Dexpanthénol	0 à 1000 mg	---
Alpha tocophérol	0 à 5 mg	---
Monostéarate de glycéryle	20 mg	30 mg
Huile de coco fractionnée (Miglyol 812)	600 mg	900 mg
Gélatine	700 mg	1000 mg

5

IV - Compositions pour muqueuse vaginale

1. Gels

Exemples	24 (en %)	25 (en %)	26 (en %)
Rutosides	0,5 à 10	0,5 à 10	0,5 à 10
Butoconazole nitrate	1 à 5	---	---
Econazole nitrate	---	1 à 3	---
Thioconazole	---	---	2 à 5
Poloxamère 407	5 à 15	5 à 15	5 à 15
Méthocel E 4M	1 à 2	1 à 2	1 à 2
Eau purifiée QSP	100	100	100

2. Ovules/Capsules

Exemples	27 et 27bis	28 et 28 bis	29 et 29 bis
Rutosides	10 à 100 mg	10 à 100 mg	10 à 100 mg
Butoconazole nitrate	50 à 100 mg	---	---
Econazole nitrate	---	50 à 200 mg	---
Miconazole	---	---	50 à 100 mg
Tocophérol	0 à 5 mg	0 à 5 mg	0 à 5 mg
Glycérides semi-synthétiques	QS	QS	QS
(27-28-29)	1 ovule de 3g	1 ovule de 3g	1 ovule de 3g
┌ Paraffine liquide/vaseline	QS	QS	QS
└ Gélatine (27bis-28bis-29bis)	1 capsule	1 capsule	1 capsule

REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique destinée notamment à la prévention et au traitement des radiomucites, et des chimiomucites induites par la radiothérapie et la radiochimiothérapie combinée comprenant une quantité efficace d'un composé à activité antiradicalaire en mélange avec un véhicule capable d'adhérer à une muqueuse.
2. Composition selon la revendication 1 dont le véhicule comprend un composé bioadhésif.
3. Composition selon la revendication 2, dans laquelle le composé bioadhésif est choisi parmi les poloxamères, les colloïdes et hydrocolloïdes, les silices et dérivés.
4. Composition selon la revendication 2, qui est liquide à température ambiante et qui se gélifie au contact de la muqueuse.
5. Composition selon la revendication 2, qui est sous forme solide et destinée à être mélangée à un véhicule aqueux pour former un gel au contact de la muqueuse.
6. Composition selon la revendication 4, dans laquelle le composé bioadhésif est choisi parmi les poloxamines, les poloxamères et les composés de type divinylbenzène sorbitol.
7. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, qui comprend une solution de dispersion aqueuse du véhicule, cette composition ayant une viscosité de 5 à $2000 \cdot 10^{-3}$ Pa.s.
8. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle le composé antiradicalaire est choisi parmi les flavonoïdes, les tocophérols, les polyphénols et les extraits végétaux contenant des polyphénols, les vitamines et les fractions actives des huiles végétales.
9. Composition selon la revendication 8, dans laquelle le flavonoïde est choisi parmi le rutoside et la diosmine.
10. Utilisation d'un composé à activité antiradicalaire en mélange avec un véhicule capable d'adhérer à une muqueuse pour la fabrication d'une composition pharmaceutique destinée à la prévention et au traitement des radiomucites et des chimiomucites.

This Page Blank (uspto)